

3/5/2 (Item 2 from file: 351)  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0003831547

WPI ACC NO: 1986-286484/

XRAM Acc No: C1987-080309

Prepn. of 14,15-dihydro-dinorburnamenine 14:ol - by oxidn., and  
redn. of

eburnamenine in heterogeneous solvent

Patent Assignee: COVEX SA (COVE-N)

Patent Family (4 patents, 3 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date
ES 198604957	A	19860801	ES 1985549399	A	19851128
198644 B					
FR 2590572	A	19870529	FR 198616623	A	19861128
198728 E					
JP 62145082	A	19870629	JP 1986283026	A	19861126
198731 E					
JP 1994062617	B2	19940817	JP 1986283026	A	19861126
199431 E					

Priority Applications (no., kind, date): ES 1985549399 A  
19851128

#### Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
ES 198604957	A	ES	4	0	
FR 2590572	A	FR		0	
JP 1994062617	B2	JA	3		Based on OPI patent JP
62145082					

Alerting Abstract ES A

(+)-14,15-Dihydro (3beta,14alpha,16alpha) 20,21-  
dinoreburnamenine-14-ol

(I) is prepd. by treating (+)-3beta, 16alpha-eburnamenine (II)  
to a

heterogeneous phase oxidn-redn. reaction using hydrogen  
peroxide and a

quat. ammonium reducing salt, such as tetrabutyl ammonium  
borohydride, in

the presence of ethyl bromide. The solvent is a mixt. of  
dichloromethane

and 20% aqs. sodium hydroxide, and the reaction is effected at  
20 deg. C

for 24 hrs. with vigorous stirring. The reaction is hydrolysed  
progressively and purified by chromatography.

USE/ADVANTAGE - (I) is used in the treatment of cerebral  
insufficiency.

The process gives good yields. (First major country equivalent  
to

ES8604957-A)

Title Terms/Index Terms/Additional Words: PREPARATION; DI;  
HYDRO; OL;

OXIDATION; REDUCE; EBURNAMENINE; HETEROGENEOUS; SOLVENT

Class Codes

International Classification (Main): C07D-461/00

(Additional/Secondary): A61K-031/47

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D18; B12-C10

WASH\_1733888.1

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 590 572

21 N° d'enregistrement national :

86 16623

51 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 D 461/00 // A 61 K 31/475.

12

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 28 novembre 1986.

30 Priorité : ES, 28 novembre 1985, n° 549.399.

43 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 22 du 29 mai 1987.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

71 Demandeur(s) : Société dite : COVEX S.A. — ES.

72 Inventeur(s) : Maria Teresa Manresa Ferrero et Fer-  
nando Calvo Mondelo.

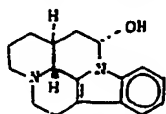
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Cabinet de Boisse.

54 Procédé pour la préparation du (+/-)14, 15-dihydro-(3  $\beta$ , 14  $\alpha$ , 16  $\alpha$ )-20,21-dinoréburnaménine.

57 L'invention se rapporte à la chimie organique.

Elle concerne un procédé pour la préparation du (+/-)14,  
15-dihydro-(3  $\beta$ , 14  $\alpha$ , 16  $\alpha$ )-20,21-dinoréburnaménine-14-ol, de  
formule générale :



caractérisé en ce que l'on fait réagir la (+/-) (3  $\beta$ , 16  $\alpha$ )-  
éburnaménine, avec de l'eau oxygénée au moyen d'une réac-  
tion d'oxydation-réduction en phase hétérogène catalysée par  
un sel réducteur d'ammonium quaternaire, comme le borohy-  
dru de tétrabutylammonium, en présence de bromure d'é-  
thyle, en utilisant comme solvant un mélange aqueux à 20 %  
de dichlorométhane et d'hydroxyde de sodium à la température  
de 20 °C et pendant 24 heures sous agitation vigoureuse, que  
l'on purifie par hydrolyse progressive de la réaction, suivie de  
chromatographie de préparation.

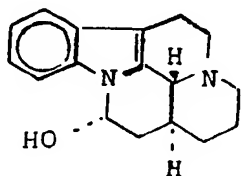
Utilisation par l'industrie pharmaceutique.

FR 2 590 572 - A1

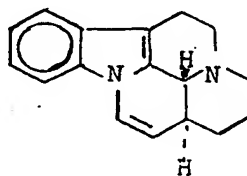
D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

Le procédé de l'invention a pour objet la préparation avec un bon rendement du (+/-)14,15-Dihydro-(3 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ )-20,21-dinoréburnaménine-14-ol à partir de la (+/-)(3 $\beta$ , 16 $\alpha$ )-éburnaménine, de formules générales (I) et (II) respectivement :



(I)

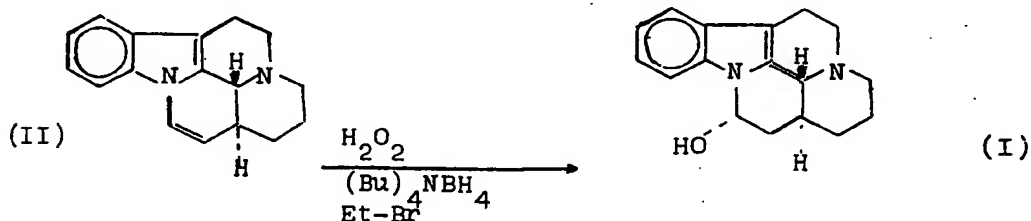


(II)

Le composé (I) est un produit de grand intérêt du point de vue pharmacologique, pour son utilisation dans les insuffisances cérébrales, en plus de présenter une toxicité très réduite.

Le procédé consiste à transformer le composé de formule (II) en (+/-) 14,15-dihydro-(3 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ )-20,21-dinoréburnaménine-14-ol, au moyen d'une réaction d'époxydation avec de l'eau oxygénée, suivie d'une réduction par catalyse de transfert de phase, avec un sel réducteur d'ammonium quaternaire, comme le borohydrure de tétrabutylammonium, en phase hétérogène, en présence de bromure d'éthyle, en utilisant comme solvant un mélange d'eau et de dichlorométhane en milieu basique.

Les deux opérations s'effectuent en une seule étape et la réaction peut être schématisée de la façon suivante :



L'avantage du procédé consiste en ce que l'on obtient l'alcool (I) par oxydation d'un époxyde, et l'ouverture postérieure de celui-ci en une seule étape à partir de l'alquène (II) le tout avec un bon rendement.

1           Le procédé qui constitue l'objet de l'invention pour  
ra être mieux compris au moyen de l'exemple qui est donné dans  
ce qui suit à titre illustratif.

Exemple 1

5           On met en suspension 10 g du produit (II) dans un  
mélange formé de 25 ml de dichlorométhane et 25 ml d'une solu-  
tion aqueuse d'hydroxide de sodium à 20%. On maintient la réac-  
tion sous agitation pendant 15 minutes. On ajoute ensuite 12 g  
d'eau oxygénée (100 volumes) et par la suite on ajoute 9,2 g  
10 de borohydrure de tétrabutylammonium et 4 g de bromure d'éthyle.  
On maintient la réaction sous agitation vigoureuse durant 24  
heures à la température de 20°C. A la fin de la réaction on hy-  
drolyse en maintenant la température au-dessous de 25°C et  
l'on extrait la réaction avec du dichlorométhane. L'extrait,  
15 constitué par une série d'isomères, est purifié par chromato-  
graphie de préparation, et l'on sépare comme produit majorita-  
re le (+/-) 14,15-dihydro-(3 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ )-20,21-dinoréburnamé-  
nine-14-ol ; rendement : 50% ; point de fusion : 230-232°C.

20           Bien entendu, diverses modifications peuvent être  
apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui  
viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemple non limi-  
tatif sans sortir du cadre de l'invention.

25

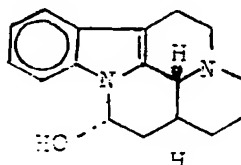
30

35

# REVENDEICATIONS

1) Procédé pour la préparation du (+/-) 14,15-dihydro-(3 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-20,21-dinoréburnaménine-14-ol, de formule générale:

(I)



caractérisé en ce que l'on fait réagir la (+/-) (3 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-éburnaménine, avec de l'eau oxygénée au moyen d'une réaction d'oxydation-réduction en phase hétérogène catalysée par un sel réducteur d'ammonium quaternaire, comme le borohydrure de tétrabutylammonium, en présence de bromure d'éthyle, en utilisant comme solvant un mélange aqueux à 20% de dichlorométhane et d'hydroxyde de sodium à la température de 20°C et pendant 24 heures sous agitation vigoureuse, que l'on purifie par hydrolyse progressive de la réaction, suivie de chromatographie de préparation.

2) Procédé pour la préparation du (+/-) 14,15-dihydro-(3 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-20,21-dinoréburnaménine-14-ol, selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une mole de la (+/-) (3 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-éburnaménine avec un peu plus de deux moles d'eau oxygénée à 100 volumes, avec un peu plus d'une mole de borohydrure de tétrabutylammonium et un peu plus d'une mole de bromure d'éthyle, au cours d'une réaction-réduction catalysée par transfert de phase, au sein d'un mélange de solvants à 50% formé par du dichlorométhane et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20%.

3) Procédé pour la préparation du (+/-) 14,15-dihydro-(3 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ )-20,21-dinoréburnaménine-14-ol, selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, lorsque la réaction a pris fin, on hydrolyse, on extrait avec un solvant organique comme le dichlorométhane et l'on purifie par chromatographie de préparation.